

# PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 64-071813

(43)Date of publication of application : 16.03.1989

---

(51)Int.Cl.

A61K 31/19  
// C07C103/78

---

(21)Application number : 63-216469

(71)Applicant : BOEHRINGER MANNHEIM GMBH

(22)Date of filing : 01.09.1988

(72)Inventor : BECK WALTER

---

(30)Priority

Priority number : 87 3729209    Priority date : 01.09.1987    Priority country : DE

---

(54) PREVENTIVE AGENT FOR NORMAL LIPEMIC PANCREATIC DIABETES TYPE 2

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain the subject preventive agent which contains bezafibrate as an active ingredient, gives the improvement of glucose content at stomach emptiness or after loading on the dietary test, and also lowers the triglyceride value and cholesterol value but they remain in the normal ranges.

CONSTITUTION: Bezafibrate i.e., 2-[4-[2-(4-chlorobenzamide)-ethyl]phenoxy]-2- methylpropionic acid, which has been widely used for treatment of hyperlipemia is used as an active ingredient, and, when necessary, an additive insulin-emitting agent is admixed thereto. The dose is 200-600mg/day and the daily dose is preferably intaken between meals in the form of tablets or sugar-coated tablets. In the case that defective insulin secretion causes the diabetes, sulfonylurea, particularly an insulin emitter such as glibenclamide must be simultaneously given and both substance can be packed in a single dose unit.

---

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

**THIS PAGE LEFT BLANK**

## ⑫ 公開特許公報(A)

昭64-71813

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>  
A 61 K 31/19  
// C 07 C 103/78

識別記号  
ADP

庁内整理番号  
7330-4C

⑭ 公開 昭和64年(1989)3月16日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全3頁)

⑮ 発明の名称 正常脂血症性真性糖尿病Ⅱ型の予防剤

⑯ 特 願 昭63-216469

⑰ 出 願 昭63(1988)9月1日

優先権主張 ⑱ 1987年9月1日 ⑲ 西ドイツ(DE) ⑳ P3729209.9

㉑ 発 明 者 ヴァルター・ベック ドイツ連邦共和国マンハイム51・アンドレアス・ホーフア  
ーシュトラッセ 46

㉒ 出 願 人 ベーリンガー・マンハ イム・ゲゼルシャフ ドイツ連邦共和国マンハイム31・ザントホーフエルストラ  
ーセ 116  
ト・ミット・ベシユレ  
ンクテル・ハフツング

㉓ 代 理 人 弁理士 矢野 敏雄 外1名

## 明 細 書

## 1 発明の名称

正常脂血症性真性糖尿病Ⅱ型の予防剤

## 2 特許請求の範囲

1. ベツァフィブラートを含む正常脂血症性真性糖尿病Ⅱ型の予防剤。
2. 用量単位中に付加的にインシュリン放出剤を含む、請求項1記載の予防剤。

## 3 発明の詳細な説明

## 産業上の利用分野

本発明は糖尿病を治療するためのベツァフィブラートの新規用途に関する。

## 従来の技術

ベツァフィブラート(2-[4-[2-(4-クロルベンズアミド)-エチル]フェノキシ]-2-メチルプロピオン酸)は、西ドイツ国特許出願公開第21 49 070号明細書から公知の、高脂血症(高トリグリセリド血症及び高コレステロール血症)の治療に広く使用されている薬剤である。高リポ蛋白質血症は真性糖尿

病での特に発症率の高い随伴代謝障害でありまた早期動脈硬化症を誘発する可能性があることから、すでに一連の研究でスルホニル尿素又はインシュリン及びベツァフィブラートを用いて高脂血症性糖尿病患者を同時に治療することが試みられている。この場合スルホニル尿素又はインシュリンでの単独治療とは異なって生じる、血漿トリグリセリド濃度及び血漿コレステロール濃度の減少は、空腹時血糖値をも十分に下降させる。しかしこの3つのすべてのパラメータはベツァフィブラートの投与中断後再び上昇する。ベツァフィブラートによる顕著なトリグリセリド下降は適当なダイエットの場合と同様ブドウ糖を同時に減少させることが予想される。ベツァフィブラートによるブドウ糖利用の改良は予測されている[ブルネーダ(Bruneder)その他の論文"Diab. med. Wschr."第106号(1981年)、第1653頁～第1656頁参照]。

発明が解決しようとする課題

ところで予想外にも、トリグリセリド値、コ

レステロール値及びHDL-コレステロール値が正常値範囲内にあり、従って脂質低下剤の使用指標はないが、血糖値は厳しいダイエットにもかかわらず依然として正常値を遥かに上回る、インシュリン放出剤で治療されない糖尿病Ⅱ型の患者に対してもベツァフィブラートを投与することによって、ブドウ糖含有量の明らかな改良が空腹時値においてもまた試験食事での負荷後にも得られることが判明した。トリグリセリド値及びコレステロール値もまたこの治療によって下降するが、正常値範囲内に留まる。

課題を解決するための手段

従って本発明によれば、特許請求の範囲の欄に詳述したようにベツァフィブラートを正常脂血症性真性糖尿病Ⅱ型を治療するためにも使用することが提案される。投与量は有利には200~600 mg/日である。1日の服用量は食間に錠剤又は糖衣剤として服用することが好ましい。インシュリン分泌欠陥が糖尿病の原因である場合、インシュリン放出剤を同時に投与すること

が必要となるが、その際所望の場合には両作用物質を1投与単位にまとめることもできる。インシュリン放出剤としては有利にはスルホニル尿素、特にグリベンクラミド(Glibenclamide)を挙げることができる。

実験記録

他のブドウ糖含有量低下剤で治療していない、インシュリンと無関係の糖尿病患者(NIDDM)を、正常血糖値に調整するため約1か月間ダイエットにより治療した。その後夜間にわたって10時間絶食させた後、血清中の空腹時値(トリグリセリド、コレステロール、ブドウ糖、インシュリン)を測定し、その後500kcalの標準食を摂らせた。引続きインシュリン及び血糖値を30分間隔で測定した。引続き3か月にわたってダイエットを守りながら、ベツァフィブラート3×200 mg/日又は適当な要素錠剤(簡単な盲検)で治療し、再度空腹時値及び新たな試験食後の負荷値を測定した。結果は次表にまとめる。この場合負荷試験ではその都度最大値を記入

した。服薬群ではトリグリセリド値もまたブドウ糖値においても出発値と比べて明らかな差異は認められなかった。従ってこれに関する記述は省略した。

表中の値は、ベツァフィブラートでの治療で血中ブドウ糖含有量が空腹状態でもまた負荷下においても10~20%減少したことを示し、この場合同時にインシュリン含有量も著しく低下する。この結果ベツァフィブラートは正常脂血症性真性糖尿病Ⅱ型の治療にとっても有用な薬剤であることが実証された。

表

	患者1	患者2	患者36人の平均値		健康人の正常値
	0 3ヵ月	0 3ヵ月	0 3ヵ月	0 3ヵ月	正常値
トリグリセリド (mmol/l)	2.01	1.45	1.37	0.65	2.20 0.40
コレステロール (mmol/l)	7.5	5.7	7.8	5.9	3.9 -8.5
ブドウ糖 (mmol/l)					
空腹時	11.2	9.2	8.9	7.4	10.6 9.1
負荷時	16.0	14.6	14.4	12.3	15.2 14.1
インシュリン (mU/l)					
空腹時	24.9	13.9	4.0	3.1	
負荷時	79.0	56.4	30.5	25.6	

本発明による糖尿病治療剤の医薬組成は、市販の脂質低下剤セデュア（Cedur）又はベツアリップ（Bezaliip）と同様である。即ち、ベツアフィブラート200mgまたは遅効型としてのベツアフィブラート400mgを慣用の担持剤及び助剤例えば糖、デンプン及びセルコースと共に含有する被衣丸が使用される。

代理人 弁理士 矢 野 敏 雄



THIS PAGE LEFT BLANK